



La lettre du Collège de France

30 | décembre 2010
La Lettre n° 30

La protéine kinase AMPc-dépendante et la régulation des signaux cellulaires par phosphorylation des protéines

Susan S. Taylor



Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/lettre-cdf/829>

DOI : 10.4000/lettre-cdf.829

ISBN : 978-2-7226-0113-0

ISSN : 2109-9219

Éditeur

Collège de France

Édition imprimée

Date de publication : 1 décembre 2010

Pagination : 13

ISSN : 1628-2329

Référence électronique

Susan S. Taylor, « La protéine kinase AMPc-dépendante et la régulation des signaux cellulaires par phosphorylation des protéines », *La lettre du Collège de France* [En ligne], 30 | décembre 2010, mis en ligne le 01 décembre 2010, consulté le 17 août 2022. URL : <http://journals.openedition.org/lettre-cdf/829> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/lettre-cdf.829>

Ce document a été généré automatiquement le 17 août 2022.

Tous droits réservés

La protéine kinase AMPc-dépendante et la régulation des signaux cellulaires par phosphorylation des protéines

Susan S. Taylor

NOTE DE L'AUTEUR

Mme Taylor, invitée par l'Assemblée des professeurs à l'initiative du Pr Marc Fontecave, a donné en mai 2010 quatre leçons.



Pr Susan S. Taylor

© P. Imbert, Collège de France

- 1 Les protéines kinases représentent une des plus grandes super familles encodées par le génome humain. Elles fonctionnent comme des interrupteurs moléculaires qui activent ou désactivent la plupart des processus biologiques tels que la mémoire, la différenciation, la division cellulaire, le métabolisme et la mort cellulaire. De nombreuses maladies, et notamment le cancer, sont liées à des déficiences de protéines kinases spécifiques. Ainsi, les protéines kinases jouent un rôle critique pour la survie et la régulation de chaque cellule. Les protéines kinases AMPc-dépendantes, omniprésentes dans toutes les cellules des mammifères, servent de prototype pour cette grande famille de protéines signaux.

Structure et fonction de la protéine kinase

- 2 Cette conférence présente l'histoire de la phosphorylation des protéines et décrit les caractéristiques essentielles des protéines kinases actives. Les protéines kinases AMPc-dépendantes (PKA) découvertes en 1968 et cristallisées en 1991 servent de prototype pour comprendre la structure, la fonction et la régulation de cette famille d'enzymes ainsi que son évolution à partir de kinases procaryotes. Outre les motifs fonctionnels intégrés au sein du noyau conservé des protéines kinases, nous décrivons l'architecture globale de la protéine ainsi que le mécanisme complexe et dynamique qui régule la conformation de la kinase par phosphorylation.

Régulation allostérique de la protéine kinase (PKA) par l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique)

- 3 Cette conférence décrit le mécanisme allostérique fondamental de la régulation de la PKA par l'AMPc. L'AMP cyclique joue le rôle d'un second messenger intracellulaire universel, qui convertit un signal extracellulaire en une réponse biologique. Le domaine de liaison de l'AMPc a également été conservé partout en biologie et ce module très dynamique fait office de site d'attache pour l'AMPc. Le sous-domaine de ce module définit les deux états allostériques qui servent de médiateur au signal de l'AMPc. Deux domaines de liaison de l'AMPc sont contenus dans les sous-unités régulatrices de la PKA, et elles constituent les récepteurs principaux de l'AMPc dans toute cellule eucaryote. En l'absence d'AMPc, la sous-unité régulatrice dimérique se lie à deux sous-unités catalytiques, ce qui engendre un complexe holo-enzyme tétramérique inactif. La liaison de l'AMPc à la sous-unité régulatrice produit un changement de conformation majeur, qui conduit à la dissociation de la sous-unité régulatrice et à l'activation de l'activité catalytique. La transition entre ces deux états définit la base allostérique du signal de la PKA.

Assemblée d'holoenzymes tétramériques

- 4 Pour comprendre comment fonctionne une molécule, quelle qu'elle soit, il faut connaître la totalité de sa structure et les régulations exercées sur elle par d'autres molécules. On n'y parvient qu'au moyen d'un éventail de techniques incluant non seulement la cristallographie par rayon X, mais aussi des méthodes de résolution telles que la diffusion de rayons X et de neutrons aux petits angles, la résonance magnétique nucléaire (RMN) les analyses par fluorescence, le mappage des surfaces par

spectrométrie de masse H/D. Toutes ces approches ont été utilisées afin de recréer pour la première fois la structure intégrale d'une holoenzyme PKA tétramérique. Cette structure est ce qui permet de commencer à prendre la véritable mesure des processus physiologiques hautement allosté-riques qui produisent l'inhibition et l'activation des PKA.

Le signal dans le temps et dans l'espace : la limitation de la PKA aux complexes macromoléculaires de signalisation.

- 5 Un mécanisme clé pour rendre spécifique les signaux de la PKA consiste à les limiter à des sites spécifiques dans la cellule. L'un des principaux mécanismes de limitation de la PKA utilise les protéines kinases A d'ancrage (AKAP) qui lient le domaine de dimérisation des sous-unités de régulation de la PKA. Nous montrons comment une hélice amphipatique dans les AKAP présente une forte affinité avec le domaine de dimérisation des sous-unités de régulation puis la relaie vers différents sites: canaux, transporteurs ou mitochondries. La PKA ainsi liée fonctionne comme un élément d'un complexe macromoléculaire dynamique qui sert à la régulation d'événements tels que l'ouverture ou la fermeture de canaux, l'internalisation du transporteur ou la fission/ fusion des mitochondries.

AUTEUR

SUSAN S. TAYLOR

Professeur à l'université de Californie, San Diego (USA)